

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 11 月 29 日 (29.11.2001)

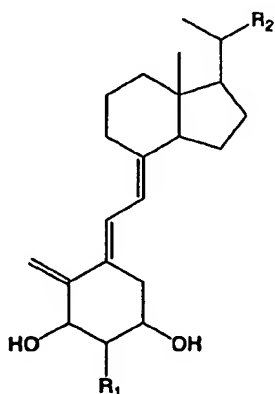
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/90061 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 401/00, (74) 代理人: 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/04256
- (22) 国際出願日: 2001 年 5 月 22 日 (22.05.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-151298 2000 年 5 月 23 日 (23.05.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高山浩明 (TAKAYAMA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2-6-12 Tokyo (JP). 藤島利江 (FUJISHIMA, Toshie) [JP/JP]; 〒193-0834 東京都八王子市東浅川町321-2-201 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 5,6-TRANS-2-ALKYLVITAMIN D DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 5, 6-トランス-2-アルキルビタミンD誘導体



(1)

(57) Abstract: Novel vitamin D derivatives are synthesized which are 5,6-trans-2-alkylated-vitamin D derivatives represented by the general formula (1), wherein R₁ is linear or branched alkyl; and R₂ is optionally hydroxylated linear or branched alkyl.

WO 01/90061 A1

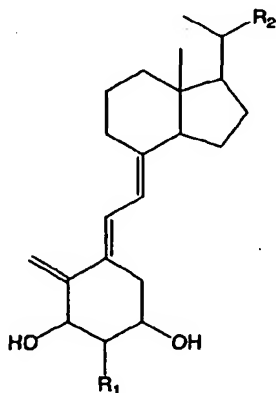
[続葉有]



(57) 要約:

本発明の目的は、新規なビタミンD誘導体を合成することである。

本発明により、一般式（１）：



（式中、 R_1 は直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表し、 R_2 は水酸基で置換されていてもよい直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表す）

で表される5, 6-トランス-2-アルキル置換ビタミンD誘導体が提供される。

明細書

5, 6-トランス-2-アルキルビタミンD誘導体

5 技術分野

本発明は、新規なビタミンD誘導体、より詳細には、5, 6-トランス-2-アルキル置換ビタミンD誘導体に関する。

背景技術

- 10 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃をはじめとする活性型ビタミンD₃はカルシウム代謝調節作用の他、腫瘍細胞の増殖抑制作用や分化誘導作用、免疫調節作用など多くの生理活性を有することが知られている。しかしながら、活性型ビタミンD₃のなかには、長期かつ連続的な投与により、高カルシウム血症を起こしやすい化合物が存在し、このような化合物を抗腫瘍剤、抗リウマチ剤等の使用
- 15 することは難しかった。したがって、これらビタミンD類の作用の分離を目的として数多くのビタミンD誘導体の合成が研究されている。

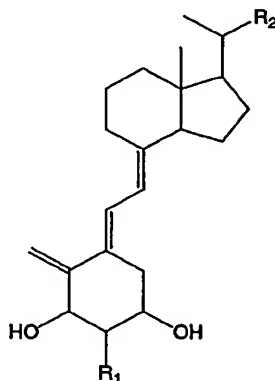
- 本発明者らによるこれまでの研究により、活性型ビタミンD₃（即ち、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃）のA環部分に2 α -メチル基を導入すると、ビタミンD受容体（VDR）結合能が上昇することが判明している（K. Kon
- 20 no, 他、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 151）。さらに、2 α -メチル基の導入と側鎖部の20-エピ化とを組み合わせることにより、VDR結合能が加算的に上昇することも報告されている（T. Fujishima他、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2145）。しかしながら、2位の置換基の導入と20位の天然型の立体
- 25 配置またはエピ化を組み合わせた上で、さらに5位のZ配置の二重結合をE配置としたビタミンD誘導体の合成については報告はなく、その生理活性も検討されていない。

発明の開示

本発明者らは、上記の点が改善されたビタミンD₃誘導体を提供すべく、2位に置換基を有し、20位が天然型の立体配置またはエピ化されており、5位の二重結合がE配置であるビタミンD₃誘導体に着目した。

- 5 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、2位にアルキル基を有し、5位の二重結合がE配置であるビタミンD₃誘導体により、所期の目的が達成されることを知得し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、一般式(1)：



- 10 (式中、R₁は直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表し、R₂は水酸基で置換されていてもよい直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表す)

で表される5, 6-トランス-2-アルキル置換ビタミンD誘導体を提供される。

- 一般式(1)において、好ましくは、R₁は炭素数1~6の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表し、R₂は水酸基で置換された炭素数1~12の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表す。

さらに好ましくは、R₁は炭素数1~3の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表し、R₂は水酸基で置換された炭素数3~10の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表す。

- 20 いっそう好ましくは、R₁はメチル基またはエチル基を表し、R₂は4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基または4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基を表す。

最も好ましくは、R₁はメチル基を表し、R₂は4-ヒドロキシ-4-メチルペ

ンチル基を表す。

一般式(1)において、20位の立体配置はS配置であってもよく、R配置であってもよい。

5 発明を実施するための好ましい形態

以下に、本発明の一般式(1)で表されるビタミンD誘導体の実施態様および実施方法についてより詳細に説明する。

一般式(1)において、 R_1 は直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表す。 R_2 はヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表す。

10

本明細書においては、直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基としては、一般に直鎖あるいは分岐鎖状の低級アルキル基が好ましい。直鎖あるいは分岐鎖状の低級アルキル基とは、一般的には炭素数1～15の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基のほか、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられる。

15

またヒドロキシ基で置換された直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基とは、前記のアルキル基の任意の水素原子が1以上のヒドロキシ基で置換されている基を意味する。 R_2 においては、置換しているヒドロキシ基の数は、1、2または3であり、好ましくは1または2であり、さらに好ましくは1である。

20

R_1 の非限定的具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられる。好ましくは、 R_1 は炭素数1～6の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基であり、さらに好ましくは、炭素数2～4の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基である。より好ましくは、 R_1 はメチル基またはエチル基であり、最も好ましくはメチル基である。

25

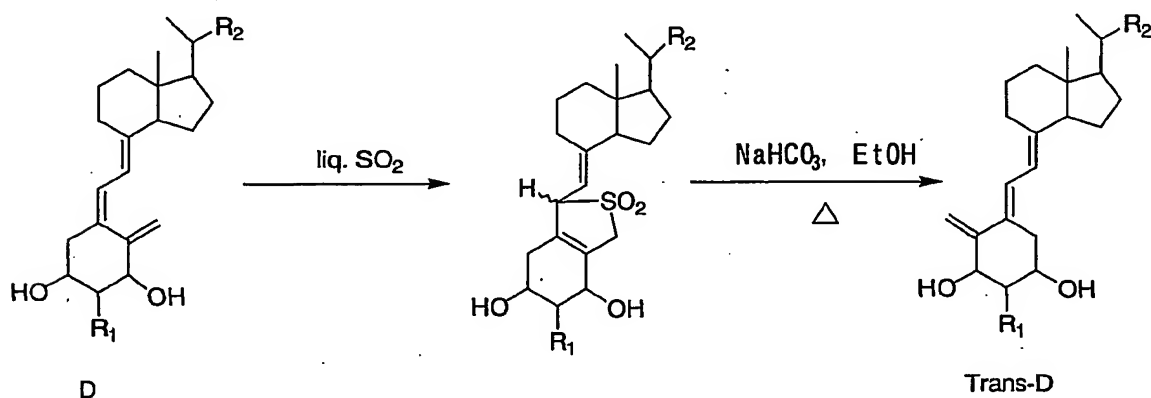
R_2 の非限定的具体例としては、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基、7-ヒドロキシ-7-メチル-2-オクチル基、5,6-ジヒドロキシ

ー6ーメチルー2ーヘプチル基、4, 6, 7ートリヒドロキシー6ーメチルー2ーヘプチル基等が挙げられる。

好ましくは、 R_2 はヒドロキシ基で置換された炭素数1～12の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基であり、さらに好ましくは、ヒドロキシ基で置換された直鎖あるいは分岐鎖状の炭素数3～10のアルキル基である。より好ましくは、 R_2 は4ーヒドロキシー4ーメチルペンチル基または4ーエチルー4ーヒドロキシヘキシル基であり、最も好ましくは、4ーヒドロキシー4ーメチルペンチル基である。

本発明の一般式(1)で表されるビタミンD誘導体は、医薬組成物(例えばカルシウム代謝調節剤等)の有効成分として使用することもできる。また、活性型ビタミンD₃(即ち、1 α , 25ージヒドロキシビタミンD₃)の代謝の研究における試薬としても使用できる。

本発明の一般式(1)で表されるビタミンD誘導体は新規化合物であり、その合成法は何ら限定されないが、例えば、以下の実施例に記載の合成経路によって合成することができる。以下の実施例においては、下記の反応スキームに従って、シス体である化合物Dからトランス体である本発明のビタミンD誘導体が合成される。



上記反応スキームにおける化合物D(シス体)は公知化合物であり、例えば、特公平6-23185、特開平6-41059、特開平11-116551、特願平11-121589(本願と同一出願人による)等に記載された方法で合成

することができる。

なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願2000-151298号の開示は全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実
5 施例によって限定されることはない。

実施例

(試験例) ウシ胸腺ビタミンDレセプター(VDR)への結合試験

10 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃ (標準物質として使用) および本発明のビタミンD誘導体のそれぞれについて、各種濃度のエタノール溶液を調製した。ウシ胸腺 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃受容体はヤマサ醤油株式会社 Yamasa Biochemical (Choshi, Chiba, Japan)より購入し(10t. 111031 および10t. 112831)、1アンプル(約25mg)を0.05Mリン酸 0.5Mカリウム緩衝液(pH7.4)55mlに使用直前に溶解した。

15 本発明のビタミンD誘導体または $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃のエタノール溶液50 μ lと受容体溶液500 μ l(0.23mgタンパク質)とを試験管に入れ、室温で1時間プレインキュベートした後、[³H]- $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃を最終濃度0.1nMとなるように加えて、4℃で一晩インキュベーションした。反応物にDCC(デキストラン被覆チャコール)を加えて混合した後、4℃で30分間放置し、3000rpmで10分間遠心分離することによって、受容体に結合した[³H] $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃と、遊離した[³H] $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃とを分離した。上清(500 μ l)をACS-II(9.5ml)(Amersham, England)と混合し、放射活性を測定した。

25 本発明のビタミンD誘導体としては、下記の実施例1~16で合成される(5E, 7E)-(1S, 2R, 3R)-2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E)-(1S, 2S, 3R)-2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-

コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1R, 2R, 3R) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1R, 2S, 3R) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1S, 2R, 3S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1S, 2S, 3S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1R, 2R, 3S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1S, 2R, 3R, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1R, 2R, 3R, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1R, 2S, 3R, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1S, 2R, 3S, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1S, 2S, 3S, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1R, 2R, 3S, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール、(5E, 7E) - (1R, 2S, 3S, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオールを使用した。

1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃のVDRへの結合性を100としたと

きの、本発明のビタミンD誘導体のVDRへの相対的結合性を、以下の計算式に従って求めた。得られた値を後述の各実施例の物性データの後に記載した。

$$X = (y / x) \times 100$$

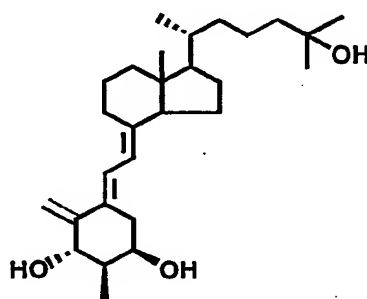
X : 本発明のビタミンD誘導体のVDRへの相対的結合性

5 y : 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃が、 $[^3\text{H}]$ 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とVDRとの結合を50%阻害する濃度

 x : 本発明のビタミンD誘導体が、 $[^3\text{H}]$ 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とVDRとの結合を50%阻害する濃度

10 (実施例1)

(5E, 7E) - (1S, 2R, 3R) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール (t-Aa) の合成



t-Aa

15 (5Z, 7E) - (1S, 2R, 3R) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール (Aa) (7.0mg, 0.016mmol) を液体二酸化イオウ (~10mL) に溶解した。この溶液を液体二酸化イオウの沸点で1時間加熱還流した。液体二酸化イオウを蒸発留去した後、残査をエタノール (2mL) に溶解し、この溶液に炭酸水素ナ
20 トリウム (6.8mg, 0.081mmol) を加えた。この混合物を90℃で1時間加熱した。溶媒を蒸発留去した後、残査に食塩水を加え、酢酸エチルで抽

出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を濃縮した。粗生成物をシリカゲルプレパラティブ薄層クロマトグラフィーで精製し、無色油状物質として t-Aa (4.6 mg, 66%) を得た。

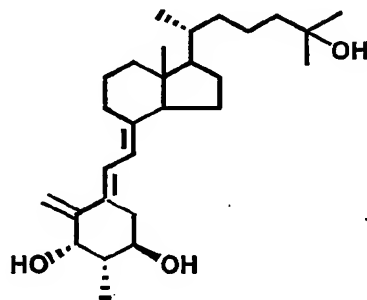
UV (EtOH) λ_{\max} 272 nm, λ_{\min} 230 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

5 δ 0.56 (3 H, s), 0.94 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.08 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (6 H, s), 1.94 (1 H, m), 2.56 (1 H, dd, $J = 13.7, 3.4$ Hz), 2.60 (1 H, dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz), 2.83 (1 H, m), 4.13 (1 H, m), 4.14 (1 H, m), 5.01 (1 H, s), 5.15 (1 H, s), 5.87 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.61 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz);
 10 MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 394 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 379 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$;
 HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3446.

VDRへの結合性: 8.6

(実施例2)

15 (5E, 7E) - (1S, 2S, 3R) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール (t-Ds) の合成



t-Ds

t-Dsに対応する(5Z)化合物を出発物質として使用し、実施例1と同様の方法で合成を行った。

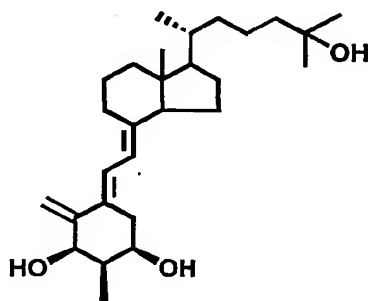
UV (EtOH) λ_{\max} 273 nm, λ_{\min} 230 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ 0.57 (3 H, s), 0.95 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.14 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (6 H, s), 1.83 (1 H, m), 2.13 (1 H, m), 2.85 (1 H, m), 3.02 (1 H, dd, $J = 14.0, 4.3$ Hz), 3.85 (1 H, m), 4.29 (1 H, m), 4.93 (1 H, s), 5.12 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz),
 5 5.89 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.55 (1 H, dd, $J = 11.6, 0.9$ Hz); MS 430 $[M]^+$, 412 $[M-H_2O]^+$, 394 $[M-2H_2O]^+$, 379 $[M-2H_2O-Me]^+$; HRMS calcd. for $[C_{28}H_{46}O_3]$ 430.3447, found 430.3447.

VDRへの結合性: 0.4

10 (実施例3)

(5E, 7E) - (1R, 2R, 3R) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コlestatrien-1, 3, 25-トリオール (t-As) の合成



t-As

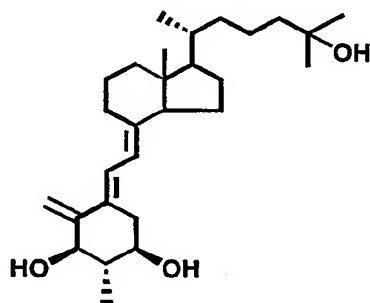
15 t-As に対応する (5Z) 化合物を出発物質として使用し、実施例1と同様の方法で合成を行った。

UV (EtOH) λ_{max} 274 nm, λ_{min} 231 nm; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)
 δ 0.57 (3 H, s), 0.94 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22 (6 H, s),
 1.24 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.92 (1 H, ddq, $J = 2.4, 2.5,$
 20 7.0 Hz), 2.27 (1 H, dd, $J = 14.7, 3.1$ Hz), 2.88 (1 H, dd, $J = 12.8, 3.7$ Hz), 3.05 (1 H, dd, $J = 14.6, 3.7$ Hz), 3.97 (1

H, ddd, $J = 2.4, 3.1, 3.7$ Hz), 4.21 (1 H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.90 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.10 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.91 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.67 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz); MS 430 $[M]^+$, 412 $[M-H_2O]^+$, 394 $[M-2H_2O]^+$, 379 $[M-2H_2O-Me]^+$; HRMS calcd. for $[C_{28}H_{46}O_3]$ 430.3447, found 430.3449.
VDRへの結合性: 0.1

(実施例4)

(5E, 7E) - (1R, 2S, 3R) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール (t-Da) の合成



t-Da

t-Daに対応する(5Z)化合物を出発物質として使用し、実施例1と同様の方法で合成を行った。

UV (EtOH) λ_{max} 271 nm, λ_{min} 229 nm; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.57 (3 H, s), 0.95 (3 H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.03 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (6 H, s), 1.89 (1 H, ddq, $J = 5.5, 4.8, 7.0$ Hz), 2.06 (1 H, dd, $J = 15.0, 5.8$ Hz), 2.65 (1 H, dd, $J = 15.0, 4.8$ Hz), 2.87 (1 H, dd, $J = 12.2, 3.7$ Hz), 3.71 (1 H, dt, $J = 5.8, 4.8$ Hz), 3.98 (1 H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.97 (1 H, s), 5.17 (1 H, s), 5.89 (1 H, d, $J = 11.7$ Hz), 6.62 (1 H, d,

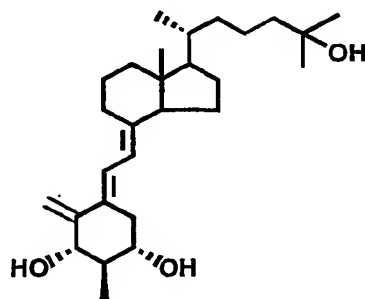
J = 11.7 Hz); MS 430 [M]⁺, 412 [M-H₂O]⁺, 394 [M-2H₂O]⁺, 379 [M-2H₂O-Me]⁺; HRMS calcd. for [C₂₈H₄₆O₃] 430.3447, found 430.3448.

VDRへの結合性: < 0.01

5

(実施例5)

(5E, 7E) - (1S, 2R, 3S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コlestatrien-1, 3, 25-トリオール (t-Ba) の合成



t-Ba

10

t-Baに対応する(5Z)化合物を出発物質として使用し、実施例1と同様の方法で合成を行った。

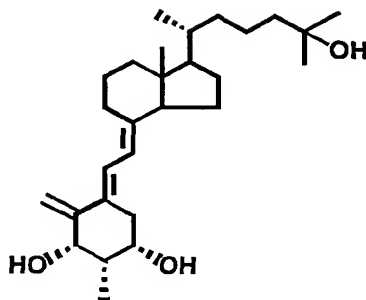
UV (EtOH) λ_{max} 271 nm, λ_{min} 229 nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
 δ 0.57 (3 H, s), 0.95 (3 H, d, J = 6.4 Hz), 1.03 (3 H, d, J
 15 = 7.0 Hz), 1.22 (6 H, s), 1.91 (1 H, ddq, J = 5.1, 4.8, 7.0
 Hz), 2.61 (1 H, dd, J = 15.0, 4.4 Hz), 2.65 (1 H, dd, J =
 15.0, 5.1 Hz), 2.86 (1 H, dd, J = 11.9, 3.7 Hz), 3.74 (1 H,
 dt, J = 4.4, 5.1 Hz), 4.00 (1 H, d, J = 5.1 Hz), 4.97 (1 H,
 s), 5.18 (1 H, d, J = 1.6 Hz), 5.90 (1 H, d, J = 11.6 Hz),
 20 6.62 (1 H, d, J = 11.6 Hz); MS 430 [M]⁺, 412 [M-H₂O]⁺, 394
 [M-2H₂O]⁺, 379 [M-2H₂O-Me]⁺; HRMS calcd. for [C₂₈H₄₆O₃]

430.3447, found 430.3444.

VDRへの結合性: 0.04

(実施例6)

- 5 (5E, 7E) - (1S, 2S, 3S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コlestatrien-1, 3, 25-トリオール (t-Cs) の合成



t-Cs

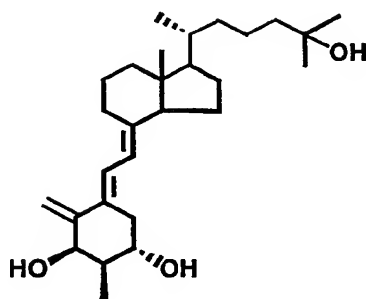
- 10 t-Cs に対応する (5Z) 化合物を出発物質として使用し、実施例1と同様の方法で合成を行った。

UV (EtOH) λ_{\max} 274 nm, λ_{\min} 231 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.57 (3 H, s), 0.95 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22 (6 H, s), 1.24 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.93 (1 H, ddq, $J = 2.4, 2.1, 7.0$ Hz), 2.28 (1 H, dd, $J = 14.6, 2.4$ Hz), 2.88 (1 H, dd, $J = 12.2, 3.7$ Hz), 3.06 (1 H, dd, $J = 14.6, 3.7$ Hz), 3.98 (1 H, ddd, $J = 3.7, 2.4, 2.1$ Hz), 4.21 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.91 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.12 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.92 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.67 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 394 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 379 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3448.

VDRへの結合性：0.013

(実施例7)

(5E, 7E) - (1R, 2R, 3S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7,
5 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール (t-Bs) の合
成



t-Bs

t-Bsに対応する(5Z)化合物を出発物質として使用し、実施例1と同様の
の方法で合成を行った。

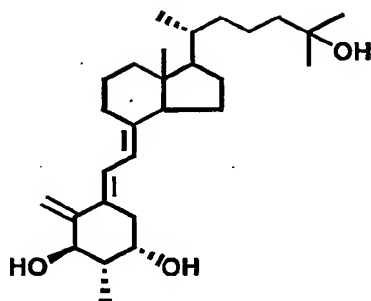
10 UV (EtOH) λ_{\max} 275 nm, λ_{\min} 231 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
 δ 0.57 (3 H, s), 0.95 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.14 (3 H, d, J
= 7.0 Hz), 1.22 (6 H, s), 1.83 (1 H, ddq, $J = 9.2, 3.1, 7.0$
Hz), 2.13 (1 H, dd, $J = 14.0, 9.2$ Hz), 2.85 (1 H, dd, $J =$
11.9, 4.0 Hz), 3.01 (1 H, dd, $J = 14.0, 4.5$ Hz), 3.87 (1 H,
15 dt, $J = 4.5, 9.2$ Hz), 4.30 (1 H, d, $J = 3.1$ Hz), 4.93 (1 H,
d, $J = 1.8$ Hz), 5.11 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.89 (1 H, d, $J =$
11.6 Hz), 6.55 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-$
 $\text{H}_2\text{O}]^+$, 394 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 379 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$.

VDRへの結合性：0.03

20

(実施例8)

(5E, 7E) - (1R, 2S, 3S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール (t-Ca) の合成



t-Ca

5

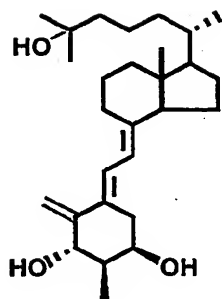
t-Caに対応する(5Z)化合物を出発物質として使用し、実施例1と同様の方法で合成を行った。

UV (EtOH) λ_{\max} 274 nm, λ_{\min} 232 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.57 (3 H, s), 0.95 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.08 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (6 H, s), 1.93 (1 H, ddq, $J = 8.0, 3.4, 7.0$ Hz), 2.53 (1 H, dd, $J = 14.3, 3.4$ Hz), 2.61 (1 H, dd, $J = 14.3, 5.8$ Hz), 2.85 (1 H, dd, $J = 12.2, 3.7$ Hz), 4.15 (2 H, m), 5.01 (1 H, s), 5.15 (1 H, s), 5.86 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz), 6.60 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 394 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 379 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3443.

VDRへの結合性: < 0.01

(実施例9)

(5E, 7E) - (1S, 2R, 3R, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール (20-epi-t-Aa) の合成



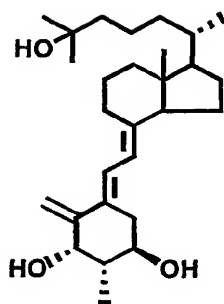
20-epi-t-Aa

20-epi-t-Aaに対応する(5Z)化合物を出発物質として使用し、
実施例1と同様の方法で合成を行った。

UV (EtOH) λ_{\max} 272 nm, λ_{\min} 230 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
 5 δ 0.56 (3 H, s), 0.86 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.09 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (6 H, s), 1.88 (1 H, m), 1.95 (1 H, ddq, $J = 7.6, 3.4, 7.0$ Hz), 2.53 (1 H, dd, $J = 14.3, 4.0$ Hz), 2.60 (1 H, dd, $J = 14.6, 7.0$ Hz), 4.13 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.17 (1 H, ddd, $J = 7.0, 4.0, 3.4$ Hz), 5.01 (1 H, s), 5.16
 10 (1 H, s), 5.87 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.61 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 394 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 379 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3445.
 VDRへの結合性: 45

15 (実施例10)

(5E, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール(20-epi-t-Ds)の合成



20-epi-t-Ds

20-epi-t-Dsに対応する(5Z)化合物を出発物質として使用し、
実施例1と同様の方法で合成を行った。

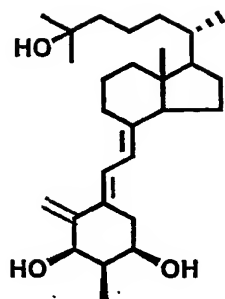
UV (EtOH) λ_{\max} 273 nm, λ_{\min} 228 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)

5 δ 0.56 (3 H, s), 0.86 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.14 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (6 H, s), 1.83 (1 H, m), 3.01 (1 H, dd, $J = 14.3, 5.2$ Hz), 3.84 (1 H, m), 4.29 (1 H, m), 4.93 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 5.12 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz), 5.89 (1 H, d, $J = 11.4$ Hz), 6.54 (1 H, d, $J = 11.4$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 394 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 379 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$.

VDRへの結合性: 1

(実施例11)

15 (5E, 7E) - (1R, 2R, 3R, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール(20-epi-t-As)の合成

**20-epi-t-As**

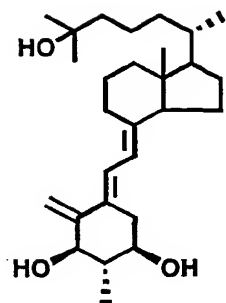
20-epi-t-Asに対応する(5Z)化合物を出発物質として、実施例1と同様の方法で合成を行った。

UV (EtOH) λ_{\max} 274 nm, λ_{\min} 231 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
 5 δ 0.57 (3 H, s), 0.86 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.21 (6 H, s),
 1.24 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.28 (1 H, br. d, $J = 14.6$ Hz),
 2.88 (1 H, dd, $J = 12.4, 3.7$ Hz), 3.04 (1 H, dd, $J = 15.0,$
 4.0 Hz), 3.97 (1 H, m), 4.21 (1 H, m), 4.90 (1 H, d, $J =$
 1.5 Hz), 5.10 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.91 (1 H, d, $J = 11.6$
 10 Hz), 6.66 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$,
 394 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 379 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$
 430.3447, found 430.3423.

VDRへの結合性: 0.8

15 (実施例12)

(5E, 7E) - (1R, 2S, 3R, 20S) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール (20-epi-t-Da) の合成

**20-*epi*-t-Da**

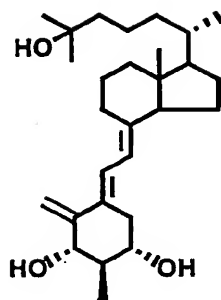
20-*epi*-t-Daに対応する(5*Z*)化合物を出発物質として使用し、実施例1と同様の方法で合成を行った。

- 5 UV (EtOH) λ_{\max} 270 nm, λ_{\min} 230 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.57 (3 H, s), 0.86 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.03 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (6 H, s), 1.87 (1 H, m), 2.60 (1 H, dd, $J = 15.9, 6.1$ Hz), 2.64 (1 H, m), 2.87 (1 H, dd, $J = 11.9, 4.0$ Hz), 3.71 (1 H, m), 3.98 (1 H, m), 4.97 (1 H, s), 5.17 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.90 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.61 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 397 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3465.

VDRへの結合性: 0.03

15 (実施例13)

(5*E*, 7*E*) - (1*S*, 2*R*, 3*S*, 20*S*) - 2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール (20-*epi*-t-Ba) の合成

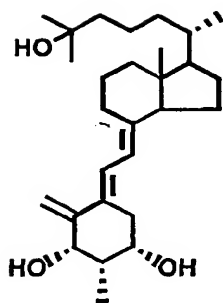
**20-*epi*-t-Ba**

20-*epi*-t-Baに対応する(5*Z*)化合物を出発物質として使用し、
実施例1と同様の方法で合成を行った。

UV (EtOH) λ_{\max} 271 nm, λ_{\min} 229 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
 5 δ 0.56 (3 H, s), 0.86 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.03 (3 H, d, J
 = 7.4 Hz), 1.21 (6 H, s), 2.62 (2 H, m), 2.86 (1 H, m),
 3.75 (1 H, m), 4.00 (1 H, m), 4.97 (1 H, s), 5.18 (1 H, d,
 $J = 1.8$ Hz), 5.90 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.62 (1 H, d, $J =$
 11.9 Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 394 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 379 $[\text{M}-$
 10 $2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3442.
 VDRへの結合性: 0.5

(実施例14)

(5*E*, 7*E*) - (1*S*, 2*S*, 3*S*, 20*S*) - 2-メチル-9, 10-セコ
 15 -5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール(20-
epi-t-Cs)の合成

**20-*epi*-t-Cs**

20-*epi*-t-Csに対応する(5*Z*)化合物を出発物質として使用し、実施例1と同様の方法で合成を行った。

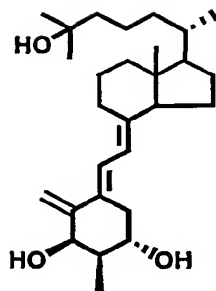
- 5 UV (EtOH) λ_{\max} 274 nm, λ_{\min} 231 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.57 (3 H, s), 0.86 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22 (6 H, s), 1.24 (3 H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.27 (1 H, br. d, $J = 14.1$ Hz), 2.87 (1 H, dd, $J = 12.5, 4.0$ Hz), 3.06 (1 H, dd, $J = 14.0, 3.7$ Hz), 3.98 (1 H, m), 4.20 (1 H, m), 4.91 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.12 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz), 5.92 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.66 (1 H, d, $J = 11.9$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 397 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3453.

VDRへの結合性: 0.2

15

(実施例15)

(5*E*, 7*E*)-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 20*S*)-2-メチル-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール(20-*epi*-t-Bs)の合成

**20-*epi*-t-Bs**

20-*epi*-t-Bs に対応する (5*Z*) 化合物を出発物質として使用し、
実施例 1 と同様の方法で合成を行った。

- 5 UV (EtOH) λ_{\max} 275 nm, λ_{\min} 231 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)
 δ 0.57 (3 H, s), 0.86 (3 H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.14 (3 H, d, J
 $= 7.0$ Hz), 1.22 (6 H, s), 2.13 (1 H, dd, $J = 13.7, 8.5$ Hz),
 2.85 (1 H, dd, $J = 11.9, 4.0$ Hz), 3.01 (1 H, dd, $J = 14.0,$
 4.6 Hz), 3.86 (1 H, dt, $J = 4.9, 8.5$ Hz), 4.29 (1 H, d, $J =$
 10 2.7 Hz), 4.92 (1 H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.10 (1 H, d, $J = 1.8$ Hz),
 5.88 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.55 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz); MS
 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 397 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$, 379 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$;
 HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3444.

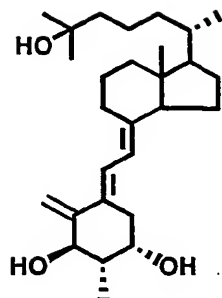
VDR への結合性: 0. 2

15

(実施例 16)

(5*E*, 7*E*) - (1*R*, 2*S*, 3*S*, 20*S*) - 2-メチル-9, 10-セコ
 -5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン-1, 3, 25-トリオール (20
 -*epi*-t-Ca) の合成

20

**20-*epi*-t-Ca**

20-*epi*-t-Caに対応する(5*Z*)化合物を出発物質として使用し、実施例1と同様の方法で合成を行った。

- 5 UV (EtOH) λ_{\max} 274 nm, λ_{\min} 231 nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.56 (3 H, s), 0.86 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.08 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.21 (6 H, s), 2.53 (1 H, dd, $J = 14.3, 3.1$ Hz), 2.60 (1 H, dd, $J = 14.3, 5.8$ Hz), 2.85 (1 H, dd, $J = 12.5, 4.3$ Hz), 4.16 (2 H, m), 5.01 (1 H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.15 (1
- 10 H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.86 (1 H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.60 (1 H, d, $J = 11.3$ Hz); MS 430 $[\text{M}]^+$, 412 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 397 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$, 379 $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}-\text{Me}]^+$; HRMS calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_3]$ 430.3447, found 430.3446.

VDRへの結合性: 0.08

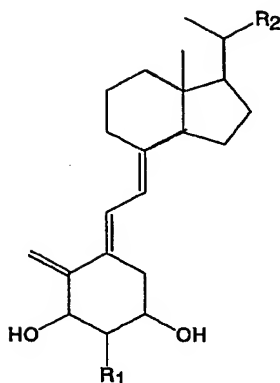
15

産業上の利用の可能性

本発明の一般式(1)で表されるビタミンD誘導体は、新規化合物であり、カルシウム代謝調節剤等の医薬としての有用性が期待される。

請求の範囲

1. 一般式(1) :



- 5 (式中、 R_1 は直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表し、 R_2 は水酸基で置換されていてもよい直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表す)

で表される5, 6-トランス-2-アルキル置換ビタミンD誘導体。

2. R_1 は炭素数1~6の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表し、 R_2 は水酸基で置換された炭素数1~12の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表す、

10 請求項1に記載のビタミンD誘導体。

3. R_1 は炭素数1~3の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表し、 R_2 は水酸基で置換された炭素数3~10の直鎖あるいは分岐鎖状のアルキル基を表す、
請求項1に記載のビタミンD誘導体。

4. R_1 はメチル基またはエチル基を表し、 R_2 は4-ヒドロキシ-4-メチル
15 ペンチル基または4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基を表す、請求項1に記載のビタミンD誘導体。

5. R_1 はメチル基を表し、 R_2 は4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基を表す、請求項4に記載のビタミンD誘導体。

6. 20位の立体配置がS配置である請求項1に記載のビタミンD誘導体。

- 20 7. 20位の立体配置がR配置である請求項1に記載のビタミンD誘導体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04256

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C401/00, A61K31/593, A61P3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C401/00, A61K31/00, A61P3/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 86/06255 A1 (Wisconsin Alumni Research Foundation), 06 November, 1986 (06.11.86), & JP 62-502545 A & US 4800198 A	1-7
Y	WO 85/01291 A1 (Wisconsin Alumni Research Foundation), 28 March, 1985 (28.03.85), & JP 60-502203 A & US 4512925 A	1-7
Y	JP 6-41059 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 February, 1994 (15.02.94), pages 2 to 3 (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 August, 2001 (14.08.01)

Date of mailing of the international search report
28 August, 2001 (28.08.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C401/00, A61K31/593, A61P3/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C401/00, A61K31/00, A61P3/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN)、CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 86/06255 A1(Wisconsin Alumni Research Foundation) 6.11月.1986(06.11.86) & JP 62-502545 A & US 4800198 A	1-7
Y	WO 85/01291 A1(Wisconsin Alumni Research Foundation) 28.3月.1985(28.03.85) & JP 60-502203 A & US 4512925 A	1-7
Y	JP 6-41059 A (中外製薬株式会社) 15.2月.1994(15.02.94)第2-3頁 (ファミリーなし)	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.08.01

国際調査報告の発送日

28.08.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区飯が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443